

11227

46
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

PREVENCION PRIMARIA EN PACIENTES CON
RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA CLINICA
BRIMEX

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. LUIS MARIO VILLELA MARTINEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ.



MEXICO, D. F.

ENERO 1999

0271292

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Agradecimientos	2
Introducción.....	3
Antecedentes históricos.....	5
Justificación del estudio.....	9
Objetivos.....	10
Hipótesis.....	12
Material y métodos.....	13
Resultados.....	16
Discusión.....	20
Conclusiones.....	32
Apendice	34
Bibliografía.....	47

AGRADECIMIENTOS

Gracias...

En primera instancia a Dios por todo lo que me ha dado y permitirme ejercer una de las más bellas profesiones.

A mis padres que me han dado su cariño y amor, esto es de ellos también.

A mis tíos que han sido unos segundos padres para mí.

A mi hermana Lucero que me ha impulsado siempre a seguir adelante.

A Paco Moreno, por que ha sido más que un maestro para mí, ha sido un gran amigo que lo da todo por los demás.

A mis amigos y compañeros de residencia con los que he compartido parte de mi vida. En especial a Hugo Zulaica y Carlos Cardozo.

A aquellas gentes que han influido en cierta manera en mi vida.

A todos mis maestros que durante mi corta vida profesional me han dejado solamente cosas positivas.

INTRODUCCION:

Los factores de riesgo cardiovascular(FRCV), han sido uno de los temas más ampliamente analizados y discutidos en todo el mundo, aunque con mayor énfasis en los países desarrollados como Estados Unidos (EU), Canadá y los países occidentales de Europa.

Desde 1971 ya se tenía conocimiento que la aterosclerosis era una de las principales causas de muerte en los países ya mencionados; siendo esta una enfermedad progresiva que generalmente comienza durante la infancia, aunque sus manifestaciones clínicas se expresan en la edad adulta, como cardiopatía isquémica o como enfermedad vascular cerebral (1). Los factores de riesgo más importantes para la génesis de la aterosclerosis son la hipercolesterolemia, tabaquismo e hipertensión arterial sistémica (HAS) (2,3,4).

Los países industrializados han logrado disminuir el número de casos de enfermedad cardiovascular (ECV) y en especial de cardiopatía isquémica (CI), gracias a la realización de programas educativos de prevención tanto primaria como secundaria; conocido como estrategia de salud pública creado por The National Cholesterol Education Program (NCEP), donde se explican las complicaciones que implica el presentar cifras de colesterol elevado y sugieren un cambio en los hábitos de vida para reducirlo (5). La campaña de educación pública creada por la NCEP y organizaciones afiliadas como The American Heart Association (AHA) y The American Medical Association (AMA), ha producido

resultados tangibles para la población en general en EU, como lo demuestra el estudio de Johnson donde el promedio de colesterol ha disminuido progresivamente desde que se inició el programa en 1985 (6).

En América Latina hay pocos estudios sobre cardiopatía isquémica. En México por muchos años se le consideró una entidad poco frecuente y exclusiva de los países industrializados; pero actualmente se le ha dado la importancia necesaria ya que en los últimos años se ha observado en nuestro país un incremento de la aterosclerosis y sus complicaciones. A pesar que no hay datos epidemiológicos completos, existen evidencias directas e indirectas que señalan un aumento de las tasas de morbimortalidad como lo demuestran las estadísticas del INEGI, donde se observa que en 1987 la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular era de 67.8 por 100 mil habitantes y en el caso de la CI era de 27.4 por 100 mil habitantes (7) ; y en el estudio más reciente de epidemiología hecho por Lozano se observó que en los últimos años uno de cada cinco mexicanos que fallecieron después de los 45 años lo hicieron por cardiopatía isquémica (8). En los 80 los estudios anatomopatológicos de Cueto demostraron una alta incidencia de lesiones ateromatosas en varones mayores de 20 años, fallecidos por muerte violenta en la Ciudad de México.(9).

En nuestro país la ECV y en especial la enfermedad ateromatosa así como sus complicaciones, CI y EVC entre otras han aumentado en forma considerable, a pesar de la formación de grupos como la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones (AMPAC), que han

intentado crear programas de prevención tanto primaria como secundaria a nivel nacional.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS:

En la segunda mitad de la década de los 80's, se comenzaron a publicar informes, de un efecto favorable y significativo, de los tratamientos para reducir el colesterol plasmático en la prevención de la CI. Al mismo tiempo, se empezaron a emplear en la clínica los inhibidores de la hidroximetil-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa, compuestos efectivos para reducir el colesterol y bien tolerados. Aunque estos medicamentos han sido bien aceptados por médicos y pacientes, y su empleo se ha difundido ampliamente, las evidencias de su eficacia para prevenir la enfermedad aterosclerosa sólo ha estado disponible en los últimos 4 a 5 años.

Existen dos tipos de prevención para la enfermedad aterosclerosa, primaria y secundaria; La prevención primaria comprende aquellas medidas que se toman a fin de disminuir la frecuencia de esta enfermedad en personas que todavía no tienen manifestaciones de ella. Dentro de las medidas que se han utilizado para la prevención primaria incluyen dieta (10), medicamentos hipolipemiantes como clofibrato (11), colestipol (12), colestiramina (13) y gemfibrozil (14). Los resultados con estos dos últimos demostraron, en forma concluyente, que la disminución del colesterol en el plasma, es una medida eficaz para la prevención primaria de la CI. En el estudio doble ciego de prevención primaria coronaria en

investigación clínica de lípidos (LCR-CPPT) **(13)** donde participaron 3,806 pacientes, del sexo masculino, con un rango de edad de 35 a 59 años y un colesterol > 260mg/dl, utilizando colestiramina, con un seguimiento de 7 a 10 años, se observó que los niveles de colesterol total y LDL tuvieron una reducción porcentual de 8.5 y 12.5, respectivamente. Los que recibieron la colestiramina presentaron 30 eventos fatales de CI y 130 eventos no fatales; en el grupo que recibió placebo fueron 38 eventos fatales y 158 eventos no fatales. Se calculó que la incidencia de CI fue de 19% mas baja en el grupo que recibió medicamento. El análisis de los resultados indicó que por cada 1% de reducción del colesterol total, se registró una reducción de alrededor de 2% en la incidencia de CI. El estudio de Helsinki **(14)**, el cual incluyó 4,081 varones de 40 a 55 años como rango de edad, con LDL >199mg/dl, utilizando gemfibrozil, con un seguimiento de 5 años en promedio; se observó que los niveles de colesterol total y LDL tuvieron un descenso porcentual de 10 y 11 respectivamente y con un aumento de 11% de HDL. La incidencia de cardiopatía coronaria fue 34% más baja en el grupo con medicamento, que en el tratado con placebo; siendo esta reducción mayor que la esperada según la regla mencionada de 2% de reducción de la CI por cada 1% de reducción del colesterol total. En ambos estudios la diferencia entre los grupos que recibieron fármacos y placebo, en cuanto a la incidencia de eventos clínicos y mortalidad por CI, solo se observó hasta el segundo año después de iniciar el tratamiento.

Cuando nos referimos a la prevención secundaria esta incluye medidas para individuos que ya han presentado manifestaciones clínicas de cardiopatía

isquémica, en quienes se intenta mejorar el pronóstico de la enfermedad. Cuando se ha intentado realizar en este tipo de pacientes solamente modificaciones a su dieta para prevenir recurrencia de episodios clínicos de cardiopatía isquémica, rara vez se han obtenido resultados consistentes o estadísticamente significativos. Por el contrario, en varios estudios con fármacos, incluyendo clofibrato (15,16), niacina (17) , la combinación de ambos (18) o colestipol (19) , se demostró un efecto positivo con reducción de la incidencia de eventos clínicos y mortalidad por cardiopatía isquémica. Los únicos estudios en donde se vió reducida la mortalidad total fueron el Coronary Drug Project (17) y en el estudio de Stockholm Ischemic Heart Disease (18); los resultados indican que la disminución del colesterol en pacientes que ya tienen CI reduce el riesgo con más claridad que en la prevención primaria, lo cual puede deberse, al menos en parte, a que los grupos testigos en los estudios de PS presentan tasas de eventos clínicos y mortalidad por CI muy superiores a las de los testigos de prevención primaria.

Unos de los objetivos principales tanto de la prevención primaria como de la secundaria son los estudios de regresión de la placa de ateroma; por lo que se han creado diferentes grupos y protocolos de investigación en este campo, con angiografías realizadas a sus pacientes para demostrar la presencia de ateromas coronarios así como otros marcadores séricos (colesterol total, LDL y HDL). Lo que se trató de realizar en todos estos estudios fue reducir colesterol total, LDL y aumentar HDL y se utilizaron como terapéutica: dieta (20), cambios de vida (21), colestiramina (22), colestipol + niacina (23,24), colestipol + lovastatina (25,26) o

derivación ileal (27). Estos estudios demostraron que la reducción intensa de los niveles de colesterol total y LDL, así como la elevación de HDL, pueden retrasar o prevenir la progresión de las placas de ateroma a nivel coronario, inclusive, dar lugar a su regresión.

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO:

En el American British Cowdray Medical Center se cuenta con una clínica de beneficencia llamado Británico-Mexicana (BRIMEX), los cuales atienden a gente de estrato medio bajo y bajo. En el año de 1994 se inició la clínica de dislipidemia de BRIMEX con la finalidad de crear un programa para pacientes con problemas de lípidos e iniciar su manejo de prevención primaria para evitar las complicaciones secundarias, por los altos costos de este último.

OBJETIVOS:

OBJETIVO PRINCIPAL

Detectar los grupos de mayor riesgo para enfermedad aterosclerosa como son hipercolesterolemia, tabaquismo, hipertensión, obesidad y diabetes mellitus; en la clínica de BRIMEX del ABC Medical Center, para iniciar el programa de prevención primaria

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1.- Crear un programa de ejercicio y dieta donde los pacientes sean capaces de desarrollar y cumplir las metas propuestas. Es decir disminuir el colesterol total promedio, así como LDL, aumentar HDL y modificar los índices aterogénicos como son Col/HDL y LDL/HDL .

2.- Comparar los resultados de nuestra población contra lo reportado en la literatura mundial, en el contexto del control de la dislipidemia.

3.-Correlacionar la disminución de colesterol total sérico contra peso, índice de masa corporal (IMC) e índice de cintura-cadera así como de medidas antropométricas como la grasa corporal porcentual, grasa extra corporal y peso magro através de un FUTREX.

4.-Controlar otros factores de riesgo aterogénico como son tabaquismo, hipertensión arterial sistémica (HAS), y diabetes mellitus (DM).

HIPÓTESIS:

El programa de prevención primaria con bases en una dieta de 1800Kcal rica en grasas no saturadas, pláticas de orientación nutricional y ejercicio (30 minutos de ejercicio aeróbico) es suficiente para lograr en forma directa una reducción de los marcadores séricos de enfermedad aterosclerosa de nuestra población como son lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol total y sus índices aterogénicos como COL/HDL y LDL/HDL; además de incrementar las lipoproteínas protectoras como son las de alta densidad (HDL), sin la necesidad de hipolipemiantes orales para disminuir los eventos de cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral..

MATERIAL Y METODO.

El estudio se realizó en la consulta externa de la clínica BRIMEX durante un periodo de 4 años (1994 a 1998) y consto de dos fases, la primera con una duración de 1 año con las características de ser un trabajo prospectivo, descriptivo y transversal en una población cautiva de 1025 pacientes de la población BRIMEX que acuden a la consulta externa, donde se valoró colesterol sérico capilar, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo, con una edad entre 20 a 98 años, en ambos sexos.

Para realizar la detección de los factores de riesgo cardiovascular se creó una hoja de vaciado(FIGURA 1), en el cual se interrogó sobre edad, sexo, talla, peso, tabaquismo, presión arterial (PA) y colesterol. Con relación a pacientes con historia positiva para tabaquismo se dividió en tres grados de intensidad, leve si fumaban entre 1-5 cigarrillos al día, moderado si fumaban entre 5-10 al día, severo si fumaban >10 al día; la presión arterial fue determinada en posición sedente con un esfigmomanómetro neumático y el colesterol fue determinado con aparato reflotrón utilizando como reactivo cintas reflotrón tests, los cuales por cada cm² de la superficie del reactivo contiene colesterol esterasa $\geq 1.2U$, colesterol oxidasa $\geq 0.1U$,peroxidasa (POD) $\geq 1.1U$, con indicador de 60 mcg y un buffer; presentando un intervalo de medición de 100-500mg/dl utilizando como método de referencia la curva funcional para reflotrón colesterol la cual se construye para cada lote de producción con monotest colesterol de Boehringer Mannheim (método CHOD-PAP), empleando muestras clínicas idénticas. La curva sirve para la conversión de los valores de reflexión en concentraciones de

colesterol. Los coeficientes de variación de este método es del 1.3-2.2% y en sueros de control se han obtenido coeficientes de variación del 2.1-2.8% para la precisión día a día.

La segunda fase se inició después de detectar los grupos de riesgo para enfermedad aterosclerosa y teniendo como características de esta fase ser un trabajo prospectivo, longitudinal, descriptivo y comparativo realizándose en un grupo de 250 pacientes a los cuales se les elaboró una historia clínica completa (Figura 2) , con interrogatorio dirigido a factores de riesgo cardiovascular bien establecidos y ya mencionados con anterioridad. Se les realizó exploración física completa; en los exámenes paraclínicos se les determinó glucosa, colesterol sérico en ayuno de 12 horas, HDL, triglicéridos (TG) y el LDL se calculó a través de la fórmula de Friedwald ($LDL = \text{Colesterol} - (TG/5) - HDL$), siendo falible la fórmula cuando se encuentran los TG >400mg/dl. En la determinación de los valores de las variables mencionadas fue a través de un método enzimático con técnica de espectrofotometría con un aparato Abbott Spectrum versión 4.8, con un coeficiente de variación para el colesterol de +/- 1.5, TG +/- 2.8, HDL +/- 4.8 . La PA se determinó en dos posiciones (sedente y decúbito dorsal) con una diferencia entre registro y registro de 5 minutos, como lo especifica la OMS, en cada una de las consultas que acudió el paciente. El tabaquismo se determinó igual que en la primera fase y esta encuesta se le realizaba cada 6 meses, cuando se volvía a citar al paciente. La DM se determinó en dos formas: por encuesta directa, donde se le preguntó tiempo de diagnóstico, tratamiento que recibió y se verificó las últimas tres cifras de glicemia de su expediente clínico

para corroborar que se encontraba controlado o no, así como una determinación de glucosa en ayuno en el momento que se determinó el colesterol sérico. El peso y talla se registraron siempre en la misma báscula marca torino con número de serie 453987, calibrándose la báscula antes de realizar las mediciones. El perímetro abdominal y cadera se midió en centímetros (cm). Las medidas antropométricas fueron registradas por FUTREX 1000 biceps locator, serie B-24065 con un coeficiente de error de +/- 2.4-3.8%; los resultados obtenidos por el FUTREX son comparados con porcentajes normales en tablas para edad y sexo en la población mexicana y mediante regla de tres se obtiene el cálculo en kilogramos (Kg) de grasa corporal total , grasa extra y peso magro. Se realizaron tres medidas durante el estudio.

La obesidad se evaluó en nuestro estudio con el índice de masa corporal (IMC) con las siguientes categorías: IMC <25 no sobrepeso; IMC 25-32 sobrepeso y un IMC >32 catalogado como obesidad.

Se les realizó análisis estadístico básico, así como T de Student en la primera fase y T de Student modificada con correlación de variables con r de Pearson en la segunda fase.

RESULTADOS:

En la primera fase del estudio se revisaron 1025 pacientes, donde se observó que 740 pacientes eran del sexo femenino lo que correspondió al 72.19% de la población y con respecto al sexo masculino se tuvieron 285 pacientes lo que corresponde al 27.80%. Con respecto a la distribución dependiendo a los grupos de edad se puede mencionar que los grupos predominantes fueron entre 31 a 60 años en ambos sexos, aun que la población entre 20 a 30 años también fue importante (ver gráfica 1).

En la siguiente gráfica (No. 2) se muestra que 448 (43.7%) pacientes tuvieron <200mg/dl de colesterol ; 283 (27.6%) se encontraban dentro del grupo limítrofe (201-239 mg/dl) y 294 (28.6%) pacientes tuvieron colesterol superior de 239mg/dl, es decir que el 56.2% de nuestra población tiene el colesterol mayor de lo recomendado por la NCEP (> 200mg/dl). ($p < 0.05$). Todos estos datos se pueden ver desglosados en la tabla 1.

Los hallazgos de hipertensión arterial sistémica (HAS) fueron de solo 43 casos, lo cual corresponde al 4.1% de toda la población ($p > 0.7$) siendo no significativo estadísticamente por el número de casos. Se dividieron en 3 grupos,

clasificados según los lineamientos de la OMS; donde la hipertensión leve se observó en 15 pacientes, moderado en 12 pacientes y severa en 7 pacientes. Doce casos fueron de hipertensión arterial sistólica. Con una incidencia general de 5.3% en el sexo masculino y 3.8% en el femenino.

Se observó que 213 pacientes consumían tabaco (21%) del total de los casos, el primer grupo correspondió aquellos que fumaban entre 1-5 cigarrillos diarios denominándose como tabaquismo leve, observándose un total de 169 pacientes en este grupo, donde 94 fueron mujeres y 75 hombres (86 y 71.9% respectivamente); en el segundo grupo denominado tabaquismo moderado (6-10 cigarrillos diarios) fueron 35 pacientes, donde 12 fueron mujeres y 23 hombres (10.8 y 21.6 % respectivamente) ; y dentro del grupo de tabaquismo severo (> a 10 cigarrillos diarios) se observaron solamente 9 pacientes, 3 mujeres y 6 hombres (2.7 y 5.6% respectivamente).

Con respecto a la prevalencia por grupo de edades se puede observar que el tabaquismo leve es lo que caracteriza a nuestra población siendo éste más prevalente en el sexo femenino.

Dentro de los factores de riesgo que se consideraron en este trabajo, observamos que 336 pacientes no tuvieron ningún factor de riesgo, el cual corresponde el 32.8% de toda la población que se estudió; 689 pacientes (67%) presentaron por lo menos un factor de riesgo. Con dos factores de riesgo se observaron 77 mujeres(7.5%) y 68 hombres(6.6%) y con tres factores de riesgo 4 mujeres(0.39%) y 4 hombres (0.39%). como se observa en la gráfica No.3

De los 250 pacientes que ingresaron a la clínica de dislipidemia se excluyeron 100 en total; 40 por estar tomando medicamentos hipolipemiantes y 60 por no tener todos los datos necesarios para el estudio; conformándose finalmente un grupo de 150 pacientes, donde 123 (82%) correspondió al sexo femenino y 27 (18%) al masculino. El promedio de edad para el hombre fue de 46 años y para la mujer de 56 años.

En relación al estado de obesidad y los grupos que se formaron, se observó que 51 pacientes (34%) son obesos (IMC >32), 58 pacientes están en el grupo de sobrepeso (38.7%) con un IMC 25-32) y en el grupo de los no obesos hubo 41 pacientes (27.4%) con un IMC de <25.

En los 150 pacientes que se les realizó historia clínica completa, se encontró que el FRCV que más predominaba era la HAS como antecedente personal patológico, mientras que la hipercolesterolemia y el tabaquismo tienen el mismo porcentaje y en cuarto sitio se encontraba la DM como se observa en la gráfica 4. Es decir nuestros pacientes en un gran porcentaje no se conocían con hipercolesterolemia (solo el 12% lo sabía y de estos solo un 2% se encontraba en tratamiento con hipolipemiantes).

Con respecto a los antecedentes heredofamiliares observamos que la DM ocupa el primer sitio seguido de la HAS y la CI en un tercer sitio (observándose que el 36% de este grupo era > a 50 años y 64% <50 años); en el caso de el antecedente de EVC se observó en el 22.6% con un dato interesante a señalar como es que estas personas en un 86% tenían el antecedente de HAS, y con respecto al antecedente de dislipidemia, observamos que el 19% de los pacientes

conocían que un familiar directo tiene hipercolesterolemia. (como se observa en la gráfica 5).

Los valores estadísticos para las variables de nuestro estudio de las muestras iniciales y finales tanto de laboratorio como peso e IMC se encuentran especificadas en la tabla 2. Es importante señalar que la disminución de colesterol que observamos en nuestro grupo de pacientes fue de 49mg/dl, es decir una disminución porcentual de 19mg/dl ($p < 0.001$); Las LDL tuvieron una disminución porcentual de 25 ($p < 0.001$); Las HDL tuvieron un aumento porcentual de 7.6 ($p < 0.01$); Los TG tuvieron una disminución porcentual de 15.5 ($p < 0.001$) y con respecto a los índices aterogénicos como es COL/HDL la disminución porcentual fue de 26 ($p < 0.001$) y LDL/HDL presentó una disminución porcentual de 33 ($p 0.002$).

Cuando se analizan los resultados obtenidos de la diferencia entre las tomas iniciales y las finales de colesterol, HDL, LDL, TG, índices aterogénicos; medidas antropométricas como peso magro, grasa corporal extra, ICC, IMC, así como peso; todos ellos llegan a tener un valor estadístico con una $p 0.001$. Con respecto a la correlación de los valores iniciales de estas variables y las finales observamos que solamente pueden tomarse en cuenta los HDL, la grasa extra, el peso magro, el peso total y el IMC; ya que las demás correlaciones se encuentran con una $r < 0.8$. Con respecto a el índice cintura cadera el cual es importante ya que se ha establecido una asociación entre la elevación de esta y cardiopatía isquémica como lo comentaremos en el siguiente punto; encontrando que la media del índice cintura cadera en general fue de 0.90.

DISCUSION:

A través del estudio de Framingham se logro obtener información epidemiológica importante, donde los pacientes menores de 50 años de edad los niveles de colesterol aumentaron en 5% la mortalidad general y 9% el riesgo de cardiopatía isquémica por cada 10mg/dl de colesterol arriba de lo normal (200mg/dl) y en mayores de 50 años de edad no se demostró un aumento en la mortalidad general con colesterol bajo o alto (28).

Se ha logrado establecer recientemente que la reducción de los FRCV disminuyen considerablemente el riesgo de eventos de cardiopatía isquémica al evitar un primer evento (prevención primaria) o al prevenir un segundo evento en pacientes con cardiopatía coronaria existente (prevención secundaria). Se han logrado ampliar enormemente los conocimientos acerca del impacto producido al retardar el progreso de las lesiones, en pacientes que padecen de cardiopatía coronaria (Ver Tabla 3).

Con respecto a publicaciones sobre cardiopatía isquémica en México, en 1970 Martínez (29) publicó un estudio sobre las primeras causas de muerte en México apareciendo en los primeros lugares las enfermedades del corazón junto con tumores y enfermedades cerebrovasculares, y piensa que son un fenómeno consecutivo al aumento de la población mayor de 60 años, lo que favorece cada vez más el incremento de padecimientos crónicodegenerativo ; en México hay

más de dos estudios donde se observa que las enfermedades crónicodegenerativas y en especial las del corazón han desplazado a las enfermedades infecciosas apoyando esta teoría (28-30,36).

Lozano (8) realizó un estudio interesante valorando la tendencia de mortalidad por cardiopatía isquémica en México de 1950 a 1985 en donde se encontró que la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ascendió de la quinta década a la séptima década de la vida en forma progresiva con aumento hasta 6 veces la tasa previa en el sexo masculino, algo diferente del estudio Framingham donde ellos observaron que no había relación del nivel de colesterol > de 50 años y los eventos de cardiopatía isquémica ; mientras que en el femenino existen valores negativos hasta los 50 años y despues en forma abrupta se vuelve positiva en la séptima década de la vida, también diferente a lo que nos mostró el estudio Framingham; Lozano atribuyó estos hallazgos a los cambios hormonales en la mujer así como a una mayor presencia del hábito tabáquico en ellas.(Tabla 4).

En este estudio también se determinó el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica, a través del cálculo de la razón de tasas encontrándose que la región norte del país (Baja California , Sonora , Chihuahua ,Nuevo León ,Coahuila ,Durango y Tamaulipas) son los que tiene el mayor riesgo de padecer cardiopatía isquémica , mientras que en orden de frecuencia continúan la región de occidente, Distrito federal, y los estados con menor riesgo son Campeche , Oaxaca , Guerrero , Chiapas , Quintana Roo , Puebla y Tlaxcala.

Es por eso la importancia de este trabajo llevado a cabo en una población cautiva y de recursos socioeconómicos bajos, la cual la hace diferente al estudio prospectivo publicado en 1989 que determinó la prevalencia de factores de riesgo pero en una población de estrato socioeconómico medio. **(31)**

Posadas **(32)** publicó los datos de la encuesta nacional seroepidemiológica desarrollada por la dirección general de epidemiología de la secretaría de salud pública; donde uno de los objetivos era conocer los niveles de colesterol sérico en una muestra representativa del país en general. Estableciendo que los valores medios nacionales son de 184 y 185 mg / dl para hombres y mujeres adultos (mayores o igual a 20 años), al compararlo a nuestro trabajo, es interesante señalar que el valor medio de colesterol que obtuvimos fué de 214mg/dl lo cual es 30mg/dl de colesterol más que la media nacional en la primera fase, encontrándose con este dato en valores limítrofes y con un riesgo relativo 1.7 para padecer cardiopatía isquémica según lo estimado en el estudio de MRFIT **(3)**.

Se conoce que las lesiones ateromatosas se inician desde la infancia con la presencia de las estrías grasas **(1)**; es decir que al haber lesiones preexistentes si la persona se expone por largo tiempo a grados de colesterol elevado tendrá más riesgo de padecer lesiones ateromatosas, es por eso que en la primera fase de nuestro estudio damos importancia a los hallazgos que obtuvimos como el encontrar que el 56.2% de la población tuvo colesterol mayor de 200mg/dl **(32,33)**; en el grupo del sexo femenino observamos que la mayor prevalencia de colesterol es entre los rangos de 20 a 50 años con un porcentaje de 20.8%, en

tanto que en el sexo masculino se observó solamente un 9% para este grupo de edad ($p < 0.05$) ._Pensamos que este mayor porcentaje en nuestra población sea por el tipo de dieta que puedan llevar, principalmente rica en grasas saturadas como manteca para cocinar (dato obtenido del departamento de nutrición de BRIMEX, no publicado). El estudio publicado sobre prevalencia de factores de riesgo de Cueto (31) en 1942 personas , observó que el grupo masculino (cuarta década de la vida) era el mas afectado por hipercolesterolemia , con diferencia en nuestro estudio donde el grupo más afectado fue el femenino (quinta década de la vida); esto es importante, pues aun que el índice de aterosclerosis es variable entre los individuos; en las mujeres despues de la menopausia aumenta el riesgo para cardiopatía isquémica , mientras que en los hombres se presenta 10 años antes que las mujeres (31,34), también es importante comentar que la prevalencia de hipercolesterolemia en la mujer puede ser por el grupo que más predomina en el estudio .Con relación a la prevalencia de hipertensión arterial encontrada en el estudio de Cueto (31) fue un promedio de 7.5%, y comparado con nuestro estudio fue solo de 4.1% y sin ninguna relación con el sexo en ambos estudios, aun que hay que recordar que la ENEC reporta 23.2%, también en el estudio de Gonzales (49) observó una incidencia de HAS de 9.3%. Es importante señalar que la HAS puede ser por sí sola un factor independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica (35), apoyado en el estudio prospectivo a 10 años de Sytkowsky donde observó que los pacientes con tratamiento médico antihipertensivo tuvieron 61% menos probabilidades de morir por cardiopatía isquémica (37).

Dentro de los factores para desarrollar cardiopatía isquémica que podrían considerarse positivo para el sexo femenino sobresale el tabaquismo; ya que no se encontró diferencia estadística entre ambos sexos en nuestro estudio ($p > 0.09$) lo que indica que la mujer actualmente fuma igual que el hombre; y si tomamos en cuenta que las mujeres tienen mayor riesgo para cardiopatía isquémica cuando consumen tabaco, como se observó en el estudio realizado por Njolstad (4) donde encontró un riesgo relativo de 3.3 , se tendrá que considerar trascendente su control. No existió diferencias entre el estudio de Cueto (31) y nuestro trabajo con respecto a la prevalencia de tabaquismo.

En relación a la asociación de los tres factores de riesgo ,es importante señalar que influirán en la severidad de la enfermedad aterosclerosa; como plantea Grundy en su hipótesis (33) .

Si tratamos de comparar los grupos de factores de riesgo con el estudio de Cueto (31) y el de nosotros veremos que tiene una misma distribución entre los grupos de edad, la única diferencia en nuestro estudio es un menor porcentaje de los grupos con dos y tres FRCV (Gráfica 3).

El punto principal del estudio y la segunda fase de este, es que la dieta y ejercicio fueron capaces de reducir el colesterol total sérico, LDL , TG y los índices aterogénicos, así como aumentar los niveles de HDL sérico, sin la necesidad de un medicamento a largo plazo, para poder modificar la historia natural de la enfermedad. El mejor ejemplo que se puede mencionar para remarcar la importancia de este tipo de estudios son los 12 millones de americanos afectados con CI bien establecida y algunos millones más con otras

formas de enfermedad aterosclerosa ; siendo los costos en estos pacientes muy elevados (aproximadamente 50-100 billones de dólares por año) (38).

En la segunda fase del estudio también analizamos FRCV secundarios como es la edad, ya que se ha visto que hombres >45 años y mujeres >55 años o con menopausia prematura sin reemplazo hormonal tienen mayor incidencia de cardiopatía isquémica. En nuestro estudio los promedios de edad son superiores a lo antes señalado, es decir, en teoría nuestra población por edad tiene un riesgo asociado para cardiopatía isquémica pero este factor – edad – no puede modificarse. Otro factor secundario al que no se le ha dado importancia es la presencia de cardiopatía isquémica, en nuestro estudio el 23.6% de la población tiene este antecedente y de estos el 87% ocurrieron en < de 55. En la tesis para especialidad del Dr. Reyes (39) "valor clínico de las lipoproteínas en el diagnóstico de hiperlipidemia como un factor de riesgo para cardiopatía isquémica, realizada en población abierta del Hospital ABC encontró que el antecedente de cardiopatía isquémica familiar se presentaba en un 25%, muy parecido a nuestros datos.

Ahora bien analizando los tres factores de riesgo más importante para cardiopatía isquémica en la segunda fase de nuestro estudio, el tabaquismo demostró tener una baja frecuencia total (12%) con la siguiente tendencia: el 68% tuvieron el antecedente de tabaquismo moderado, el 22% leve y 10% severo. Consideramos la frecuencia de tabaquismo en nuestra población fue baja al compararla con los estudios de Finmark (3) donde se reportó una incidencia de hasta 50% de tabaquismo severo y el Gonzales (40) en México donde se

documentó también una incidencia cercana al 70%, la diferencia podría corresponder al número de encuestados, además el resultado de 12% de la segunda fase es en pacientes hipercolesterolémicos y no en población abierta como lo presenta el Dr. Gonzales, con respecto a la Encuesta Nacional de Adicción (ENA) se ha señalado que a nivel nacional el consumo de tabaco es de 26% (41).

En el caso de la HAS observamos en la segunda fase del estudio una incidencia de 30.2% y como antecedente hereditario se observó en un 35.3%, es importante señalar que el porcentaje que obtuvimos en esta segunda fase es asociado a hipercolesterolemia . En el momento de ingresar a la clínica de dislipidemias se encontró que el 23.6% de nuestra población con HAS se encontraba descontrolada, por lo que se inició ajuste de dosis en aquellos que tenían tratamiento o se les dió tratamiento inicial y hasta el momento de corte del estudio solamente se encontraban descontrolados el 9% de los pacientes con un valor estadístico significativo ($p < 0.02$). Con respecto a la DM, observamos que nuestra población tenía diagnóstico en 11.3% y solamente el 12% de estos pacientes se encontraban en descontrol metabólico, por lo que se ajustó dosis ya sea de insulina o de hipoglucemiantes orales y al realizar el corte de el estudio solamente se encontraba 4% de la población en descontrol metabólico ($p < 0.01$).

Existen estudios clínicos que han mostrado una relación directa entre los niveles séricos de colesterol total y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, con los eventos cardiacos. Los eventos coronarios son más frecuentes en los pacientes que presentan cardiopatía isquémica y dislipidemia. Desde

entonces se ha iniciado varios programas de PP con el uso de dietas, hipolipemiantes como ya se mencionó previamente. Recientemente han surgido nuevos estudios con estatinas los cuales aparentemente han funcionado bien en los programas de PP, como se mostró en el estudio Multinational Pravastatin Study Group for Cardiac Risk Patients (42) donde los resultados fueron un tanto inesperados, ya que indicaron reducción de eventos cardiovasculares, después de un periodo de tratamiento muy corto, en un ensayo que no fue diseñado para medir este efecto preventivo de la pravastatina. En 1995, Byington y Furberg, publicaron un meta-análisis de eventos cardiovasculares basados en cuatro estudios recientes con estatinas (estudio PAIP) (43). Participaron 1,891 pacientes, donde el 6% eran mujeres con aterosclerosis y niveles de lípidos limítrofes a elevados, fue un estudio doble ciego con pravastatina 20mg y placebo durante un lapso de 2 a 3 años, observándose una disminución del 28% en las LDL, así como el riesgo de infarto fatales como no fatales en un 62%. Existen otros estudios como es el 4S (44) donde no solo se demostró eficacia sino también seguridad y costo-beneficio. Otros estudios como el WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) (45) y KAPS (Kuopio Atherosclerosis Prevention Study) (46) , han demostrado resultados similares. El estudio WOSCOPS ha sido uno de los trabajos prospectivos más largos (5 años); con un promedio porcentual de disminución de 20% en colesterol total , de 26% para las LDL y de 12% para los TG, mientras que HDL aumentó 5%. El KAPS se creó para observar la regresión de las placas a nivel de carótidas y femorales y así traspolarlo a las coronarias, ya que la selección no se realizó en pacientes

con antecedentes cardiovasculares, observándose que el colesterol total descendió 21%, LDL 27% y TG 7% y los HDL no mostraron cambios significativos.

La tabla 3 muestra estudios realizados sin el uso de estatinas como lo es el de Leiden a base de dieta solamente con una duración promedio de 2 años y el Lifestyle en el cual se modificó el estilo de vida de los pacientes (menos stress y disminución del consumo de tabaco) además de dieta y ejercicio. La disminución de colesterol porcentual fue muy parecida a nuestros resultados donde la diferencia son de 3 puntos porcentuales en promedio; con respecto a la disminución de LDL podemos observar que la dieta sola no la modificó importantemente, a diferencia de lo que se observó en nuestro estudio y en el lifestyle donde además de dieta se agregó ejercicio y se modificaron otros factores; pero el resultado más importante entre estos estudios y el nuestro se observó en las HDL donde nuestro valores fueron positivos a diferencia de los observados en los dos anteriores estudios, esto se puede ser explicado por varias razones, los pacientes con hipertrigliceridemia se controlaron y bajaron sus cifras y esto pudo haberse reflejado en los valores de HDL, esto incluyendo a pacientes con diabetes mellitus; difícilmente podría atribuirse al ejercicio, pues nosotros solamente podíamos inferir de que si lo realizaba, no teníamos una manera segura de controlar esta variable . Estos estudios sí presentaron regresión y disminución de la placa de ateroma lo cual no fue valorado en este estudio.

Los otros estudios que utilizaron diferentes medicamentos y dieta tuvieron mejores resultados en la disminución de su promedio porcentual de colesterol

total, así como de LDL y aumento de HDL. Los estudios que mostraron esta disminución de LDL utilizaron principalmente colestipol, y no solo mostraron disminución en la progresión de la placa de ateroma sino también regresión. El estudio STARS, un trabajo interesante donde se utilizó un grupo control con solo dieta y otro con colestiramina, aquí lo relevante fue la disminución de acontecimientos clínicos de cardiopatía isquémica en ambos así como la presencia de regresión de la placa, sin embargo nuevamente llamo la atención la ausencia de cambio en el nivel de HDL, incluso se documentó puntuación negativa en el grupo donde se utilizó colestiramina.

Los trabajos donde se utilizó colestipol así como niacina presentaron aumento de HDL en forma importante y comparándolo contra nuestro trabajo, nosotros tuvimos muy poco aumento pero estuvimos superiores a Lifestyle, Leiden, STARS, POSCH y probablemente sea en función al control de otros factores como tabaquismo, hipertensión y principalmente diabetes donde se presenta elevación de TG y en consecuencia disminución de HDL.

En el caso de la hipertrigliceridemia y CI se han múltiples trabajos pero sin llegar a establecer una relación directa, sin embargo existe un consenso realizado por los National Institute of Health (NIH) en EU, donde se señalaron datos sugeribles de una asociación causal entre la presencia de HDL baja y elevación de TG con la subsecuente posibilidad alta de desarrollar cardiopatía isquémica; se ha demostrado que niveles altos de TG en lipoproteínas puede ser aterogénicas, y en forma secundaria producir disminución de la actividad fibrinolítica e incrementar estados procoagulantes (47). En nuestro estudio

estudio a pesar de encontrar elevación de los TG, no se documentaron niveles críticos, con excepción de tres casos en los que los TG sobrepasaban los 450mg/dl, pero que con dieta y ejercicio tuvieron una disminución promedio porcentual de 16% ($p < 0.001$).

Los índices aterogénicos como COL/HDL y LDL/HDL se han utilizado para poder predecir en cierta forma que pacientes pueden desarrollar cardiopatía isquémica y en nuestro estudio los promedios que se presentaron están muy por encima de los valores normales, pero con el tratamiento de dieta al que se sometió a los pacientes estos valores pudieron disminuir en forma significativa (cifra promedio inicial de COL/HDL 7.04 y después de tratamiento disminuye a 5.1 con $p < 0.002$; cifra promedio inicial de LDL/HDL 4.9 y disminuye a 1.4 con $p < 0.0001$).

Determinamos el grado de obesidad en la población tanto en la primera fase como en la segunda de nuestro estudio, ya que este problema de salud juega un papel importante no solamente en su elevada prevalencia, sino en su relación con otras alteraciones metabólicas y enfermedades como el hiperinsulinismo, la intolerancia a la glucosa, DM, HAS y algunos tipos de cáncer. Por otra parte la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular, independiente y parcialmente modificable (48) .Una manera de poder determinar en forma indirecta si la persona es obesa o no, es con el IMC así como la valoración antropométrica por medición de circunferencias (a través del ICC), medición de pliegues (utilizando un plicómetro) o a través del futrex, para valorar la respuesta

del paciente al tratamiento. Debo señalar que dentro de las medidas antropométricas que se han asociado a CI, se encuentra el ICC como lo demostró Solorio y Badui, los cuales encontraron que pacientes con índice de cintura cadera > 0.91 tienen lesiones a nivel de arterias coronarias demostradas angiográficamente y que personas con una prueba de esfuerzo negativa y sin sintomatología coronaria tuvieron un ICC < 0.91 con una $p < 0.001$ (49). En nuestro estudio observamos que los pacientes con hipercolesterolemia tenían un promedio de índice cintura cadera de 0.90 y que disminuyeron hasta 0.88 ($p < 0.002$) con dieta y ejercicio correlacionando en forma importante con la disminución de colesterol con una r de 0.92, con lo que podemos inferir que nuestros pacientes tendrán menos riesgo de padecer CI. Para el seguimiento de nuestros pacientes con respecto a las medidas antropométricas, lo hicimos con el futrex y solamente obtuvimos que la grasa extra, y el IMC fueron estadísticamente significativos ($p < 0.03$) mientras que el resto de los parámetros no fueron estadísticamente significativos tomando un intervalo de confianza del 5%.

CONCLUSIONES:

Las enfermedades cardiovasculares en México han aumentado considerablemente siendo actualmente una de las principales causas de morbimortalidad en nuestro país.

La media de colesterol tanto en la primera fase como en la segunda fase de nuestro estudio fue mayor que la media nacional reportada por la encuesta seroepidemiológica (ESE). La primera fase del estudio observamos que el 28% de nuestra población tuvo colesterol > 239mg/dl, siendo que en los estudios realizados por el ENEC (encuesta nacional de enfermedades crónicas) mostró 8.8% y en el ESE (encuesta seroepidemiológica) fue de 10.3%.

Con respecto a los hallazgos de HAS en la primera fase fue de 4.1%, pero en la segunda fase encontramos el 30%, siendo que la ENEC reporta 23.2% y que existen estudios parcelares que han demostrado que varía de 12 a 14%.

El consumo de tabaco fue muy semejante a lo reportado en la encuesta nacional de adicción (ENA) en un 26% en la primera fase; en la segunda fase fue muy semejante (29%) asociado a hipercolesterolemia y dentro de este grupo el que predominaba era el moderado.

La obesidad observada fue importante (32%), así como también los pacientes que se encontraron en sobrepeso (38%), solamente el 30% se encontraban en rangos normales. La respuesta que obtuvimos con la dieta fue buena ya que solamente 10% de la población persistió con obesidad y el 20% con sobrepeso.

Por último se puede concluir que una dieta de 1800 calorías, con grasas no saturadas, un programa de ejercicio aeróbico de 30 minutos, todo esto con apoyo de pláticas para estimular a la gente, pueden ser útiles para disminuir hasta en un 19% porcentual el colesterol sérico, 25% de LDL , 15% de TG y aumento de HDL en 7.6%. Y que con seguimiento a 3 años de este grupo de pacientes solamente se tuvo un caso de CI no mortal y 2 de EVC en nuestro grupo.

En un país de bajos recurso como lo es México la realización de programas de prevención primaria debe de ser considerado como prioritario. Este estudio apoya el éxito que puede lograrse cuando se lleva un protocolo organizado.

APENDICE

Figuras:

Figura 1	35
Figura 2	36
Figura 2	37

Tablas:

Tabla 1	38
Tabla 2	39
Tabla 3	40
Tabla 4	41

Gráficas:

Gráfica 1	42
Gráfica 2	43
Gráfica 3	44
Gráfica 4	45
Gráfica 5	46

FALTAN PAGINAS

De la:

35

A la:

46

DISTRIBUCION DE NIVELES DE COLESTEROL POR GRUPOS ETAREOS.

EDAD	< 200		201-239		>239	
	F	M	F	M	F	M
20-30	13.3	14.7	3.7	7.7	1.4	3.8
31-40	9.1	4.2	5.4	4.9	6.1	4.2
41-50	8.3	7	4.1	6.3	8.2	5.6
51-60	5.8	5.6	6.7	5.9	7.8	5.6
61-70	3.3	6.6	4.7	3.5	4	5.6
>70	3.7	5.2	1.6	2.1	2.7	1
% POR SEXO	43.5(*)	43.1	26.2	30.4	30.2	25.8
No. PACIENTES	324	124	196	87	220	74

(*) Para obtener el % por sexo de cada grupo de edad, se dividió No Pacientes de cada grupo de edad X 100 / total de pacientes de cada sexo.

TABLA 1.

VALORES ESTADISTICOS

	Promedio	Error Standard	Desviación Standard	Mediana	Moda
Col = ini	262.54	3.80	39.14	253	243
Col = fin	213.73	3.33	34.38	207	190
Col = dis	49	3.38	34.83	49	49
LDL = ini	183	3.88	40	175	139
LDL = fin	137.39	3.22	33	135	97.2
LDL = dis	46	3.54	36.5	47	45.6
HDL = ini	39.3	0.94	9.7	39	41
HDL = fin	42.35	0.86	8.8	78.4	41
Peso = ini	65.4	1.1	12	57	64.2
Peso = fin	60	1.4	9	55	59.7
IMC = ini	28	0.39	4	17	28
IMC = fin	26	0.30	3	16	26

Tabla 2.

ESTUDIOS PREVIOS A LAS ESTATINAS VS BRIMEX

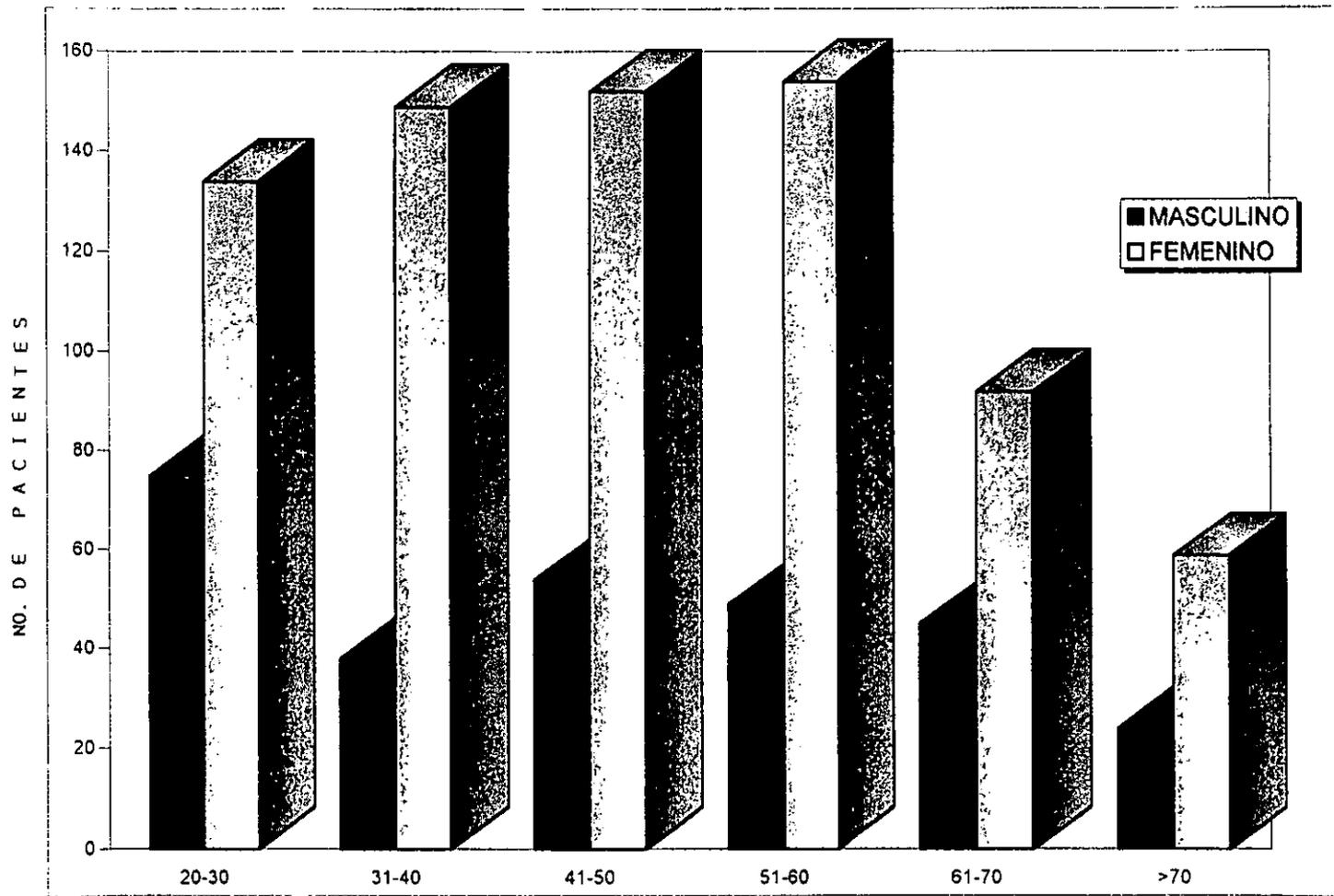
Estudio	Tratamiento	Col-prom	Dis %	Dis LDL	Aum% HDL	Años
Leiden (**)	Dieta	267mg/dl	10%	37%	-3	2
Lifestyle(*)	Dieta+ Mod	261mg/dl	-24	-37	-3	1
CLAS-1(*)	Dieta+Clp	246mg/dl	-26	-43	+37	2
FATS(**)	Dieta+Clp+N	276mg/dl	-34	-46	+16	2.5
SCOR(**)	Dieta+Clp+N	379mg/dl	-31	-39	+25	2.2
STARS(**)	Dieta+Cltm	278mg/dl	-25	-36	+9	3
NHLB1	Dieta+Cltm	242mg/dl	-38	-40	+12	5
POSCH(**)	Cirugía	261mg/dl	-28	-42	+5	9
BRIMEX	Dieta+E+Mod	262mg/dl	-19	-25	+7.6	2.8

TABLA 3.

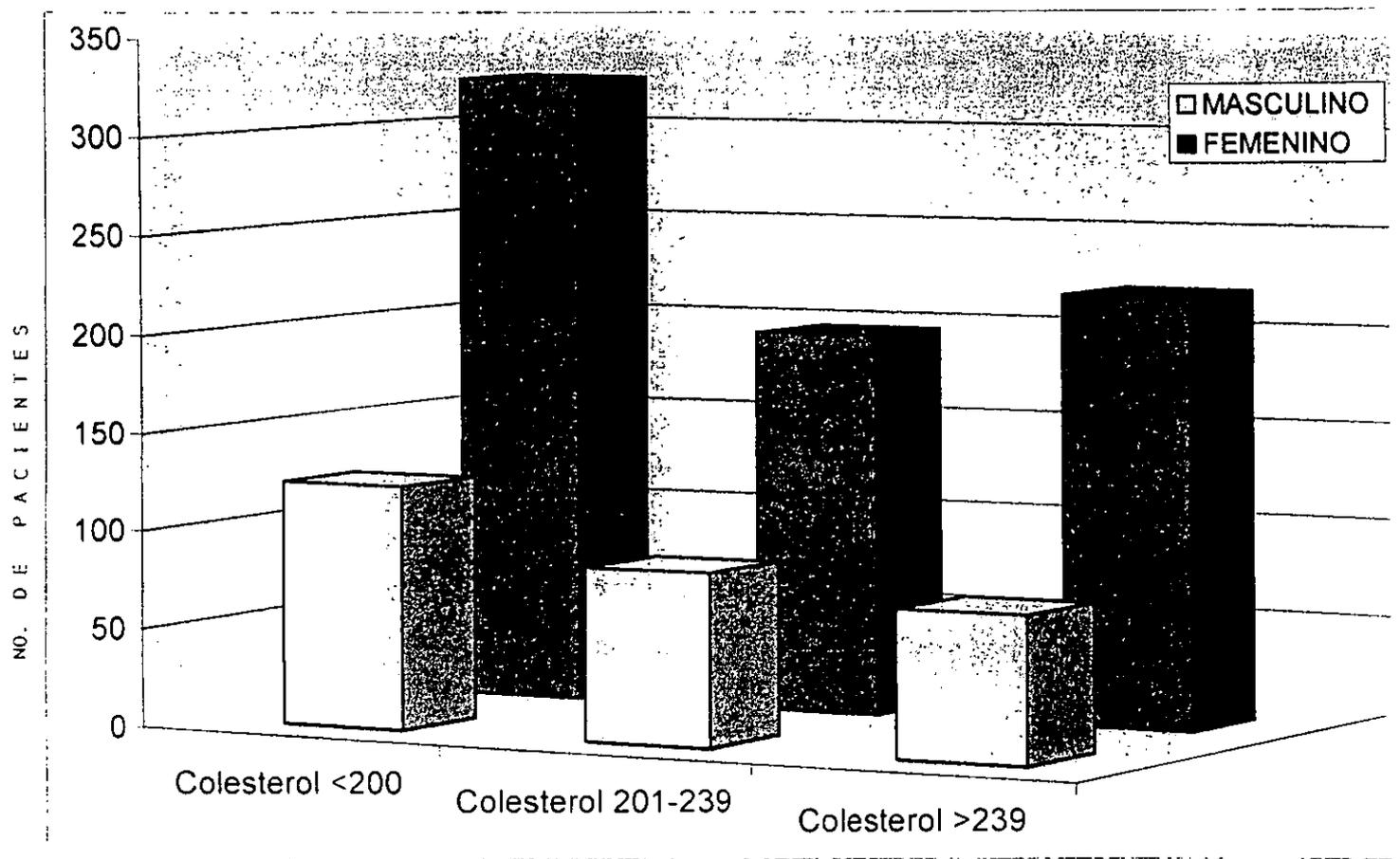
TASA DE MORTALIDAD POR CI - EDAD Y SEXO

EDAD	MASCULINO	FEMENINO
30-39	-1.7%	-43.3%
40-49	0.7%	-24.5%
50-59	4.8%	-22.8%
60-69	29%	4.3%
70-79	21%	81%
>80	70.7%	66%

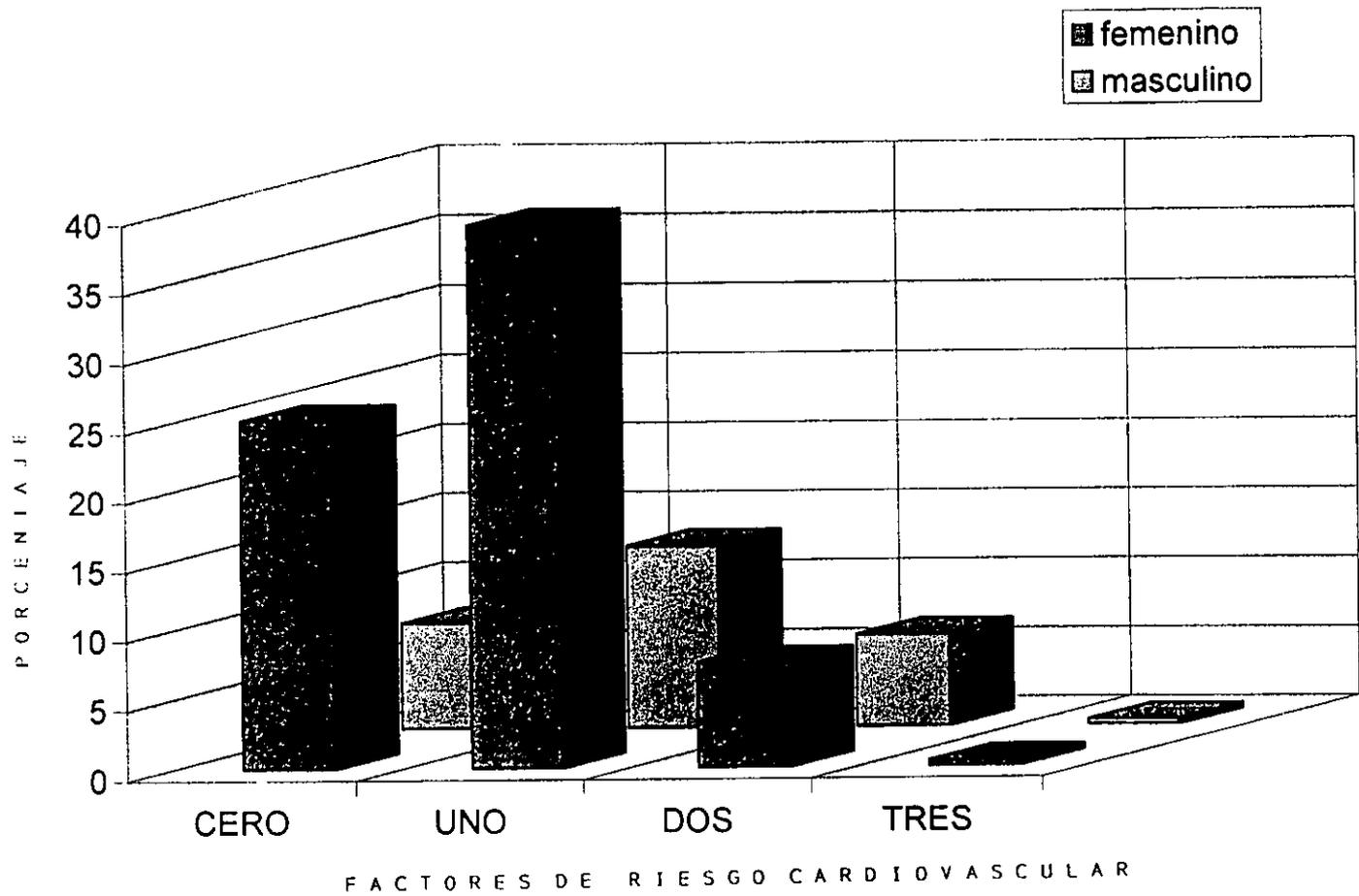
TABLA 4. Obtenido de Lozano (8). Tasa mortalidad por C/100 mil habitantes



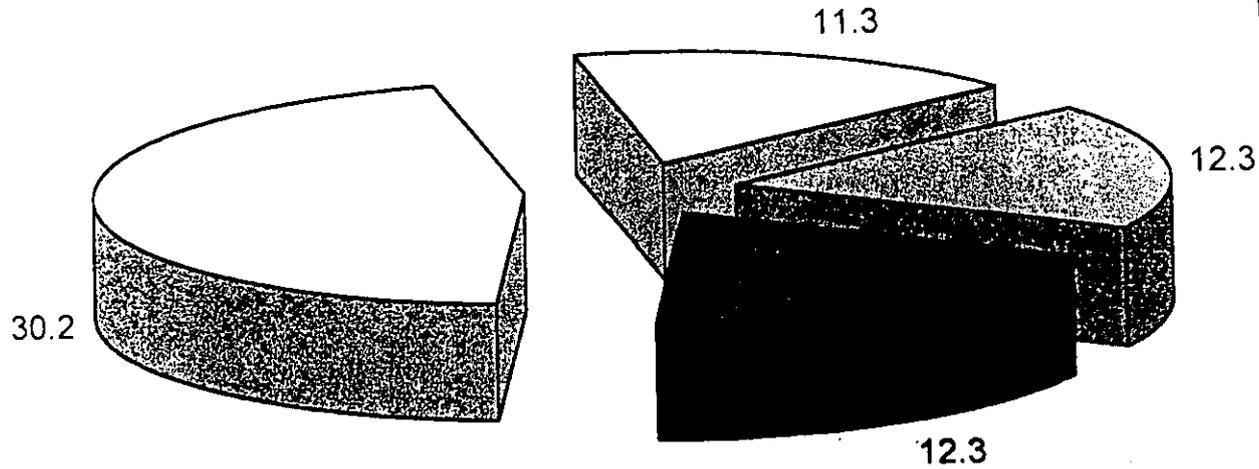
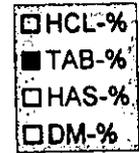
GRUPOS DE EDAD



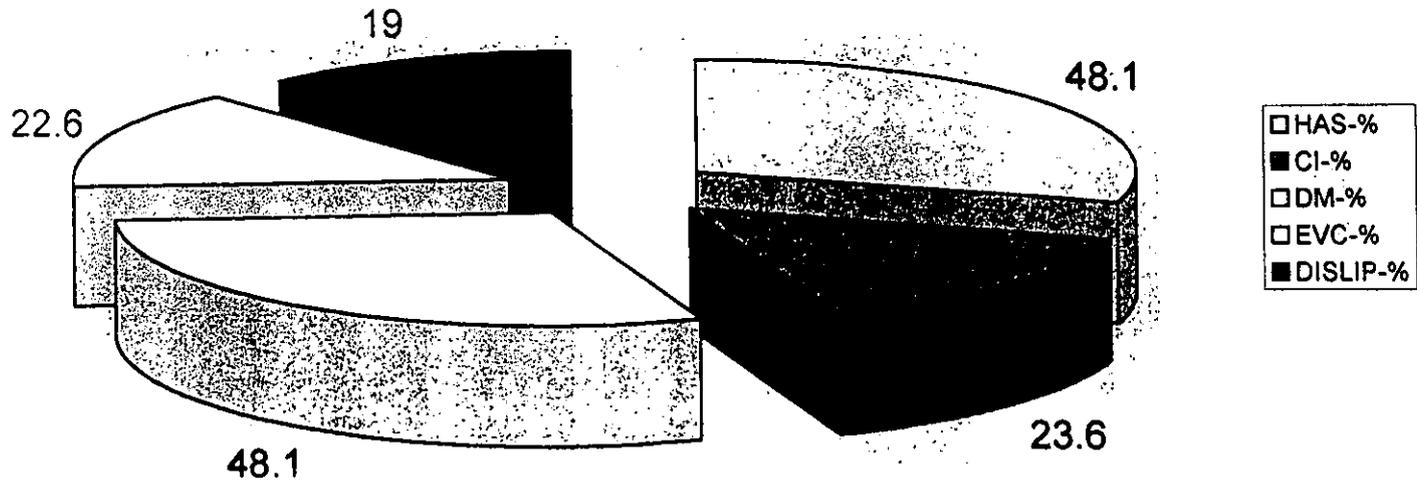
N I V E L E S D E C O L E S T E R O L



PORCENTAJE CASOS APP



PORCENTAJES CASOS AHF



BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Russell R. **The pathogenesis of atherosclerosis(first of two parts).** N Engl J Med; 295(7): 369-376,1976.
- 2.- Kannel WB. **Serum Cholesterol, lipoproteins and Risk of coronary heart disease: The framingham study.** Ann Intern Med ; 74: 1-12, 1971
- 3.- Martin M. **Serum Cholesterol, blood presure and mortality : Implications from a cohort of 361,662 men.** Lancet ; 25 : 933-936, 1986.
- 4.- Njolstad I. **Smoking, serum lipids, blood pressure and sex differences in myocardial infarction. A 12 year follow up of the Finmark study.** Circulation ; 93 (3) : 450-456, 1996.
- 5.- **Summary of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults.** JAMA ; 269 (23): 3015-3023, 1993.
- 6.- Johnson CL, Rifkinel MB, Sampson CT. **Declining serum total cholesterol levels among US adults.** JAMA ; 269 (23) : 3002-3008, 1993.
- 7.- **Estadísticas vitales. Secretaría de salud. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) 1995.**
- 8.- Lozano AR. **Tendencia de la mortalidad por cardiopatía isquémica en México, de 1950 a 1985.** Salud Pública ; 32 : 405-415, 1990.
- 9.- Cueto L. **Prevalencia de ateroma coronario microscópico en adultos jóvenes de la ciudad de México.** Arch Inst Cardiol Mex ; 55 : 209-212, 1985.

10.- Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S. **A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis.** Circulation ; 40(suppl 2): 1, 1969.

11.- **Committee of principal investigators, WHO Cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow up.** Lancet ; 2: 239, 1980.

12.-Dorr AE, Gundersen K, Scheiner JC. **Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemia patients effect on serum cholesterol and mortality.** J Chron Dis ; 31:5, 1978.

13.- Lipid research clinics Program. **The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I . Reduction in incidence of coronary heart disease.** JAMA ; 251:351, 1984.

14.-Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP. **Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia.** N Eng J Med. 317:1237, 1987.

15.-Group of Physicians of the Newcastle Upon Tyne Region: **Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease.** Brit Med J ; 4: 767, 1971.

16.-Research Committee of the Scottish Society of Physicians: **Ischaemic heart disease: A secondary prevention trial using clofibrate.** Brit Med J ; 4 : 775, 1971.

17.-Coronary Drug Project Research Group. **The Coronary Drug Project: Clofibrate and niacin in coronary heart disease.** JAMA ; 231: 360 , 1975.

- 18.- Carlson LA, Rosenhamer G. **Reduction in mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid.** Acta Med Scand ; 223:405 , 1988.
- 19.-LaRosa JC. **Cholesterol lowering as a treatment for established coronary heart disease.** Circulation ; 85: 1229 , 1992.
- 20.-Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD, Reiher JH. **Diet, lipoproteins and the progresion of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial.** N Engl J Med ; 312: 805 , 1985.
- 21.-Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH. **Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial.** Lancet ; 336: 129 , 1990.
- 22.-Brensike G, Levy RI, Kelsey SF. **Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHBLI type II coronary intervention Study.** Circulation ; 69:313 , 1984.
- 23.-Watts GF, Lewis B, Brunt JNH. **Effects on coronary artery disease of diet plus cholestyramine, in the St. Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS).** Lancet ; 339:563 , 1992.
- 24.-Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL. **Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts.** JAMA ; 257:3233 , 1987.
- 25.-Brown G, Hilliger L, Zhao XQ. **Types of change in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression**

of coronary disease. Observations from the FATS Trial: Familial Atherosclerosis Treatment Study. Annals of the New York Academy of Sciences; 748: 407 , 1995.

26.-Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. JAMA ; 264:3007 , 1990.

27.-Buchwald H, Varco RL, Matts JP. Effects of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. N Engl J Med ; 323:946 , 1990.

28.- Keaven M. Cholesterol and Mortality; 30 years of Follow up The Framingham Study. JAMA; 257(16): 2176-2180,1987.

29.- Martínez P. Diez Observaciones sobre la Mortalidad en México. Salud pública Mex; 12:35-42,1970.

30.- Gonzales A. Importancia de las Enfermedades crónico degenerativas dentro del Panorama Epidemiológico Actual de México. Salud Pública Mex; 28:3-13,1986.

31.Cueto L. Prevalencia de Factores de Riesgo coronario en Burócratas de la Ciudad de México, Distrito Federal. Arch Inst Cardiol Mex; 59:19-27,1989.

32- Posadas C. Valores de Colesterol Sérico en la población Mexicana. Salud Pblica Mex; 34: 157-167,1992.

33- Grundy M. Cholesterol and Coronary Heart Disease. JAMA; 256(20):2849-2858,1986.

- 34.- López M. **Análisis de la Mortalidad General y las principales causas de Defunción en México,1950-1980.** Salud Pública Mex; 29:460-472,1987.
- 35-Kaplan N. **Multiple Risk Factor for Coronary Heart Disease in Patients with Hypertension.** Journal Hypertension;13(suppl. 2): s1-s5,1995.
- 36- Vandale S. **Análisis de la Mortalidad General y las principales Causas de Defunción en México,1950-1975: Informe preliminar.** Salud Pública Mex; 25: 187-199,1983.
- 37- Sytkowski P. **Secular Trends in Long-Term Treatment, and Cardiovascular Mortality: The Framingham Heart Study 1950-1990.** Circulation; 93(4):697-703,1996.
- 38.-Sempos N. **Prevalence of high blood cholesterol among US adults.** JAMA ; 23:3009 , 1993.
- 39.-Tesis Dr. Miguel Angel Reyes Núñez , **para graduarse en el área de Patología Clínica.** American British Cowdray Medical Center 1997.
- 40.-Gonzales C.**Prevalencia de tabaquismo en la ciudad de México.** Salud Pública Mex ; 36:45, 1994.
- 41.- Castro SME. **Consumo de sustancias tóxicas y tabaco entre la población estudiantil de 14 a 18 años.** Salud Pública Mex; 24:565 , 1982.
- 42.-The pravastatin multinational study group **for cardiac patients of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 200-300 plus two additional atherosclerotic risk factors.** Am J Cardiol ; 72:1031 , 1993.

- 43.-Byngton RP, Jukema JW. **Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the pravastatin atherosclerosis intervention program.** *Circulation* ; 92:2419 , 1995.
- 44.-Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. **Randomized Trial Cholesterol Lowering in 4444 patients with Coronary Heart Disease.** *Lancet* ; 344:1383 , 1994.
- 45.-Sepherd J. For the west of Scotland Coronary Prevention Study Group. **Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.** *N Engl J Med* ; 333:1301 , 1995.
- 46.-Salonen R, Nyysönen K, Porkkala E. **Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerosis progression in carotid and femoral arteries.** *Circulation* ; 92:1758 , 1995.
- 47.-Consensus Conference. **Triglyceride, High-Density lipoprotein and Coronary Heart Disease.** *JAMA* ; 269:505 , 1995.
- 48.- Castro G, Godínez S. **Obesidad.** *Medicina Interna (Suplemento)* ; pág 1, 1997.
- 49.- Gonzales C. **Factores de riesgo cardiovascular en la ciudad de México. Estudio en población abierta.** *Rev med IMSS.* 6(34):461 , 1996.